

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Marasović

**RAZINA INICIJALNOG PROSTATIČNOG SPECIFIČNOG ANTIGENA I
HISTOLOŠKI GRADUS KARCINOMA PROSTATE U BIOPTIČKIM UZORCIMA
BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT
TIJEKOM 2016. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

Izv. prof.dr.sc. Katarina Vilović, dr.med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Anatomija prostate	2
1.2. Histologija i embriologija prostate	3
1.3. Karcinom prostate	4
1.3.1. Epidemiologija	4
1.3.2. Etiologija	5
1.3.3. Klinička slika	6
1.3.4. Dijagnostika	6
1.3.4.1. TNM – klasifikacija	7
1.3.5. Liječenje	9
1.3.6. Prognoza	10
1.4. Prostatični specifični antigen (PSA)	11
1.5. Patohistološke karakteristike karcinoma prostate	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	17
3.1. Ispitanici	18
3.2. Organizacija studije	18
3.2.1. Mjesto studije	18
3.2.2. Metode prikupljanja i obrade podataka	18
3.2.3. Opis istraživanja	18
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	23
6. ZAKLJUČCI	25
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	27
8. SAŽETAK	32
9. SUMMARY	34
10. ŽIVOTOPIS	36

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr.sc. Katarini Vilović, na iznimnoj pristupačnosti i ljubaznosti, te razumijevanju i usmjeravanju koje mi je pružila tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala kolegama, mojim prijateljima, na zajedništvu i uspomenama koje smo stekli tijekom ovih šest godina.

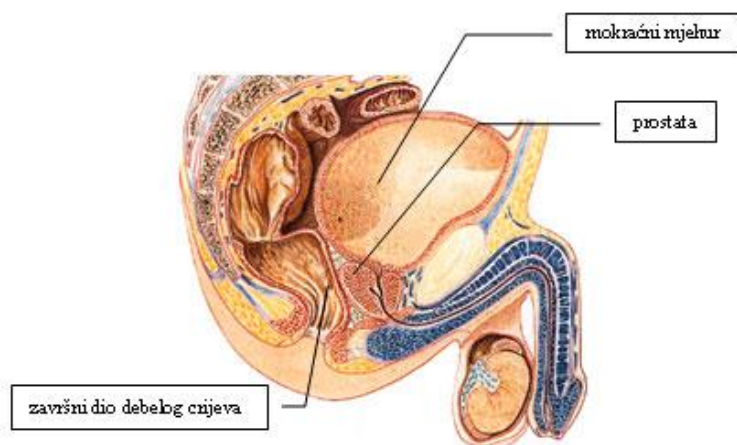
Mojoj obitelji veliko hvala, jer oduvijek izvlači najbolje iz mene.

Hvala Anti što postoji.

1. UVOD

1.1. Anatomija prostate

Prostata (kestenjača, predstojna žlijezda) je organ smješten u maloj zdjelici (1). Nalazi se ispod mjehura, ispred rektuma, a iza preponske simfize (Slika 1.) (1).



Slika 1. Položaj prostate u ljudskom tijelu

Preuzeto s <http://urolog-5ek.weebly.com/karcinom-prostate.html>

Prostata odraslog muškarca poprječne je duljine 3.5 cm, a uzdužne 2.5 cm (2). Svojom bazom (lat. *basis prostatae*) okrenuta je prema gore, odnosno prema mokraćnom mjehuru. Vrh prostate (lat. *apex prostatae*) leži na urogenitalnoj dijafragmi. Sa strana ga obuhvaća *m. levator ani*. Ima četiri strane (prednju, stražnju i dvije lateralne) te tri režnja (lijevi, desni i srednji). Stražnja površina leži na rektalnoj ampuli i može se prstom palpirati kroz rektum (1).

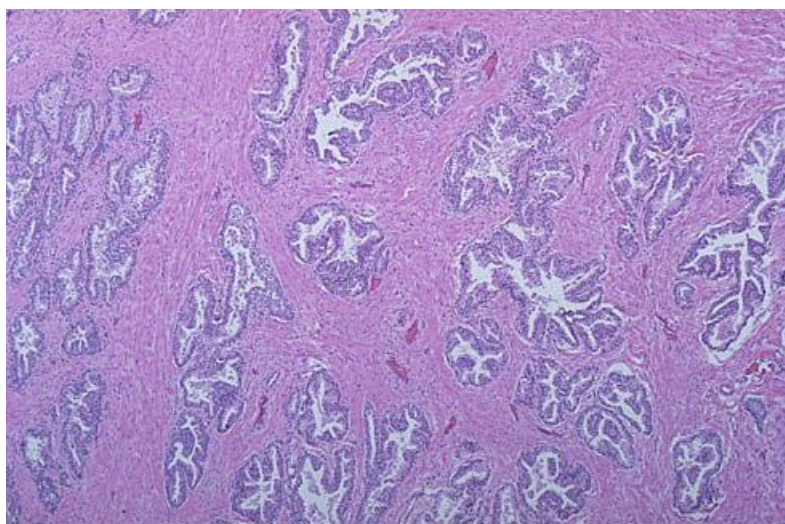
Prostatu s preponskom simfizom povezuje *lig. puboprostaticum*, a između rektuma i prostate nalazi se *fascia rectoprostatica*. Kroz nju prolazi početni dio mokraćne cijevi, koji se zbog toga zove *pars prostatica urethrae*, u koju se otvaraju ejakulatorni vodovi prostate (1). Ispod trbušnog transvezalnog mišića nalazi se transversalna fascija koja se prema dolje nastavlja u zdjeličnu fasciju. Zdjelična se fascija dijeli na parijetalnu i visceralnu, koja prekriva zdjelične organe, uključujući i prostatu. Ispod visceralne komponente zdjelične fascije nalazi se prostatična fascija, a ispod nje prostatična čahura. Sa stražnje strane, prostata i sjemenski mjehurići prekriveni su rektoprostatičnom ili Denonvillerovom fascijom (2).

Prostatu arterijskom krvlju opskrbljuju donja vezikana, unutarnja pudendalna i srednja rektalna arterija (2). Venska krv se slijeva u prostatični splet, *plexus venosus prostaticus*, koji okružuje bazu i strane prostate. Prostatični splet komunicira sa spletom oko mokraćnoga mjehura i kralježničkim spletom, a ulijeva se u unutarnju ilijačnu venu. Limfa iz prostate se drenira u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove (1).

Simpatička inervacija dolazi iz donjega hipogastričnoga spleta, a stimulira istiskivanje žljezdanog sekreta u uretru (1).

1.2. Histologija i embriologija prostate

Histološki, prostata je fibromuskularne građe, a pretežni dio čine žljezdani elementi i vodovi (Slika 2) (2). Žlijezde su tubuloalveolarne građe, a čini ih kubični ili višeredni cilindrični epitel. Odvodni kanali žlijezda otvaraju se u dio mokraćne cijevi koji prolazi kroz prostatu. Prostata sadrži tri jasne zone: središnju, perifernu i prijelaznu. Središnja zona čini 25% volumena žlijezde, dok periferna zona, koja je glavno mjesto nastanka karcinoma, čini 70% volumena (3). Žljezdano se tkivo nalazi najvećim dijelom iza i lateralno od prostatičnog dijela mokraćne cijevi (1).



Slika 2. Histološki prikaz građe prostate

Preuzeto s: <https://library.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/NORMAL/NORM078.html>

Žljezdani dijelovi prostate proizvode i pohranjuju prostatični sekret. (3) U stromi prostate nalaze se glatkomišićne stanice koje se kontrahiraju tijekom ejakulacije i istisnu

sjemenu tekućinu u uretru, gdje se ta tekućina pomiješa sa spermijima i tekućinom iz sjemenskih mjehurića i epididimisa (4).

Prostata se razvija iz elemenata Wolffovog kanala koji ulaze u sustav urogenitalnog sinusa. Razvoj započinje u dvanaestom tjednu intrauterinog života pod utjecajem testosterona (2). Osim za razvoj prostate, testosteron je bitan i za održavanje njene funkcije (4). S obzirom na embrionalni nastanak žlijezde, prostata se dijeli u pet zona prema McNealu. Tako razlikujemo prednju fibromuskularnu zonu, periuretralnu zonu, centralnu, prijelaznu i perifernu zonu (2).

1.3. Karcinom prostate

Prostatična žlijezda je kompleksan organ koji s vremenom postaje sklon karcinogenim promjenama (5). Rak prostate je jedan od najvažnijih medicinskih problema u muškoj populaciji (6). Pokazuje varijabilno biološko ponašanje, od češćeg indolentnog i dobro diferenciranog, do agresivnog, koje je na sreću rjeđe (5).

Rak prostate jedan je od najviše istraživanih zloćudnih tumora. Jedan od razloga brojnih kliničkih i eksperimentalnih istraživanja je specifična biologija tumora. Rijetko zloćudni tumori istog podrijetla i histološke građe imaju tako velik raspon stupnjeva zloćudnosti, često nepredvidljivo i ćudljivo ponašanje i odgovor na liječenje, kao što ima rak prostate (7).

1.3.1. Epidemiologija

U svijetu, karcinom prostate je drugi po učestalosti karcinom u muškaraca, nakon raka pluća (8). Epidemiološki podatci upućuju na geografske, rasne i socijalne razlike u njegovoj učestalosti (4). Učestalost je posebno visoka u sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi, a niska na Dalekom istoku. Bolest je češća u Afroamerikanaca (9).

Porast incidencije raka prostate (posebno u zapadnim zemljama) može se zahvaliti probiru prostatičnim specifičnim antigenom (PSA), kojim se otkrivaju bolesnici u najranijim stadijima bolesti. Osim porasta incidencije, važno je naglasiti i smanjenje smrtnosti od raka prostate. Ta činjenica se objašnjava otkrivanjem bolesti u ranijim stadijima, u kojima je i manje biološki agresivan uz učinkovite modalitete liječenja (9).

Prema podacima Državnog zavoda za javno zdravstvo, u Republici Hrvatskoj, 2014. godine rak prostate je treći po učestalosti u muškaraca, s udjelom od 15%, (nakon karcinoma

traheje, bronha i pluća - 19% te karcinoma kolona i rektuma-17%). Prema dobi, prostata je nakon 70. godine života najčešće sjelo raka u muškaraca u Hrvatskoj (10). Incidencija kliničkog i latentnog karcinoma prostate izravno je proporcionalna s dobi (11). Rijetko se pojavljuje u muškaraca mlađih od 50 godina, a pojavnost raste nakon 60. godine te doseže vrhunac oko 80. godine (9). Istraživanja pokazuju da u svijetu ovaj zdravstveni problem poprima sve veće razmjere, prateći trend starenja populacije (12).

1.3.2. Etiologija

Razni čimbenici iz okoliša, posebno karcinogeni iz hrane, mogu uzrokovati oksidativna oštećenja DNA i tako povećati rizik za nastanak karcinoma prostate (13). Iako u etiologiji raka prostate još nisu utvrđeni svi čimbenici rizika, čini se da su najvažniji životna dob (rizik raste proporcionalno s dobi), rasa i utjecaj androgena (9). Smatra se da su upravo više koncentracije androgena u krvi, kao i veći afinitet receptora za androgene, odgovorni za veću incidenciju raka u Afroamerikanca (2).

U 10% oboljelih riječ je o nasljednoj predispoziciji (4). Predispozicija je vezana za kromosom 1, a obično se javlja u osoba mlađih od 55 godina (2). Rak prostate u brata ili oca dva do tri puta povećava rizik obolijevanja, stoga je važno pratiti pacijente s pozitivnom obiteljskom anamnezom (9).

Također, izloženost nekim kemijskim tvarima (kao što su policiklični aromatski ugljikovodici) povezuje se s nastankom raka prostate (9). Povećan rizik imaju i radnici u industrijama, poput tekstilne i drvne industrije (14).

Dokazano je da je pretilost (BMI>25) povezana s većim udjelom patohistološki agresivnih tipova karcinoma, stadija T3 ili Gleasonovog zbroja većeg od 7 (15).

U novije vrijeme sve je više izvještaja koji povezuju nastanak raka prostate sa spolno prenosivim bolestima, pogotovo HPV-om i klamidijama (2).

Neki su čimbenici još u istraživanju. Sumnja se da prehrana sa visokim udjelom masnih kiselina, mesom, mlijekom i kalcijem, a siromašna voćem, povrćem i vitaminom A, može djelovati kao čimbenik rizika (9). Također, pacijenti s hiperkolesterolemijom su pokazali višu incidenciju slabije diferenciranih, uznapredovalih tumora (16).

1.3.3. Klinička slika

S obzirom na njegovo biološko ponašanje, rak prostate može biti indolentan i klinički značajan. Indolentni je tip karakterističan za stariju životnu dob, a ima mali rizik od progresije i stvaranja metastaza. Za razliku od indolentnog, klinički značajni tip se pojavljuje u mlađih muškaraca i agresivnog je karaktera (2).

Klinička slika karcinoma prostate ovisi o proširenosti bolesti. Rak može biti lokaliziran (asimptomatski i simptomatski), lokalno proširen i diseminiran (9). Danas se karcinom prostate najčešće otkriva već u asimptomatskoj fazi, nakon biopsije zbog povišene razine PSA ili nalaza tvrdih čvorova pri transrektalnoj palpaciji prostate (4).

Lokalizirana bolest očituje se poremećajima mokrenja. Osnovni simptomi su disurija, polakisurija i nikturija. Lokalno proširena bolest može se očitovati različitim simptomima, ovisno o lokalizaciji širenja. Primjerice, simptomi mogu biti perinealna bol, tenezmi ili impotencija (9).

Osim lokalno, rak prostate širi se limfogeno i hematogeno (9). Nakon probijanja prostatične čahure i širenja u okolno masno tkivo, može zahvatiti sjemene mjehuriće te opstruirati uretru ili vrat mjehura (2). Rijetki su slučajevi širenja na testis (17). Napredovanjem bolesti karcinom se širi limfnim putem, pri čemu primarno infiltrira limfne čvorove male zdjelice (2). Limfedem nogu znak je opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici. (9) Hematogeno se rak prostate najčešće širi u kosti (najčešće sjelo udaljenih presadnica), u kojima dolazi do osteoplastičnih promjena (15). Stoga mnogi bolesnici sa diseminiranom bolesti pate od bolova kostiju, patoloških prijeloma i hiperkalcijemije. Ostali znakovi diseminirane bolesti mogu biti anemija, uremija, gubitak tjelesne mase i kronični umor (9).

1.3.4. Dijagnostika

Uz obaveznu anamnezu i status, metode ranog otkrivanja raka prostate su digitorektalni pregled, serumske vrijednosti PSA i transrektalnim putem vođena biopsija (TRUS) (9). Rak prostate se može otkriti i nakon transuretralne resekcije prostate (TURP), koja se najčešće provodi u liječenju benigne hiperplazije (2). Za procjenu proširenosti bolesti služimo se CT-om, MR-om te scintigrafijom skeleta. Također, rade se laboratorijske pretrage koje uključuju određivanje alkalne fosfataze i serumskoga kalcija (9). Digitorektalni pregled je metoda kojom se manualnim putem mogu palpirati čvorovi veličine od 2 cm³ (2).

Rak prostate može se otkriti već u ranijim stadijima mjerenjem povišenih serumskih koncentracija PSA (4). Što je izmjerena razina viša, veći je rizik od dijagnoze raka prostate i mortaliteta od istog (18,19,20,21,22).

Konačna se dijagnoza postavlja postavljajući patohistološkom dijagnozom raka prostate nakon tzv. transrektalnog ultrazvuka (TRUS eng. *Transrectal ultrasound*) vođene biopsije (9). Danas je općeprihvaćeno mišljenje da je TRUS biopsija indicirana u svakog muškarca kojem je koncentracija PSA viša od 4 ng/mL, bez obzira ima li palpabilnih čvorova u prostati ili ne. Transrektalni ultrazvuk prostate sam, bez biopsije ima vrlo malu važnost u ranom otkrivanju raka. Danas se najčešće uzima šest do dvanaest uzoraka (cilindara) tkiva, a posebno se preferiraju periferna i lateralna područja prostate (2).

U dijagnostici diseminirane bolesti, osim CT-a i MR-a, kod bolesnika s povišenim vrijednostima PSA, a bez poznatog sijela presadnice, koristi se PET-CT s kolinom. PET-CT koristi se i za utvrđivanje relapsa bolesti (9). U najnovijim istraživanjima, kao najosjetljiviji i najspecifičniji način detekcije i karakterizacije lezija, pokazao se multiparametrični MR (mp-MRI, eng. *Multiparametric- magnetic resonance imaging*), čija je upotreba u porastu (23).

1.3.4.1. TNM – klasifikacija

Nakon dijagnostičke obrade određuje se klinički stadij bolesti, na temelju kojeg se određuje liječenje bolesnika i daje prognoza bolesti (2). Kod procjene kliničkog stadija bolesti, bitan je nalaz vrijednosti PSA u krvi, Gleasonov zbroj, odnosno, Gradusna skupina (kao pokazatelj stupnja diferencijacije tumora) te stupanj proširenosti tumora po TNM (eng. T- tumor, N- node, M metastasis) klasifikaciji (9).

Proširenost bolesti izražava se TNM-klasifikacijom udruženja *American Joint Committee on Cancer*, (AJCC), koja se uzima kao 'zlatni standard' u kliničkoj praksi (Tablica 1 i 2) (9, 24).

TNM- klasifikacija karcinoma prostate:	
TX - primarni tumor se ne može odrediti	
T0 - nema dokaza o primarnom tumoru.	
T1 - klinički inaparentan tumor koji se ne može palpirati. Označava rak koji se nađe slučajno, nakon liječenja benigne hiperplazije prostate (TURP) ili nakon biopsije prostate zbog povišene vrijednosti PSA.	
T1a - incidentalni tumor koji je histološki vidljiv u manje od 5% rececirano tkiva.	
T1b - incidentalni tumor koji je histološki vidljiv u više od 5% rececirano tkiva.	
T1c - tumor koji je identificiran nakon iglene biopsije ali nije palpabilan.	
T2 - tumor je palpabilan i ograničen na prostatu.	
T2a - tumor je ograničen na polovicu jedne strane prostate ili manje.	
T2b - tumor je proširen na više od jedne polovice jedne strane, ali nije prešao na drugu polovicu prostate.	
T2c - tumor je proširen na obje polovice prostate.	
T3 - ekstraprostatični tumor koji nije fiksiran ili ne invadira pridružene strukture (ne uključujući sjemenske mjehuriće).	
T3a - unilateralno ili bilateralno ekstraprostatičko proširenje karcinoma.	
T3b - karcinom zahvaća sjemenske mjehuriće.	
T4 – karcinom je fiksiran ili proširen na okolne organe (npr. rektum ili mokraćni mjehur), ne uključujući sjemenske mjehuriće.	
NX - limfni čvorovi nisu dostupni (ne zna se ima li limfogenih metastaza).	
N0 - nema metastaza u limfnim čvorovima.	
N1 - prisutne su metastaze u regionalnim limfnim čvorovima.	
M0 - nema distalnih metastaza.	
M1 - prisutne su distalne metastaze.	
M1a - označava metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima.	
M1b - prisutne su metastaze u kostima.	
M1c - postoje druga udaljena sjela metastaza, uz presadnice u kostima ili bez njih.	

Tablica 1. TNM- klasifikacija karcinoma prostate (12)

T	N	M	PSA (ng/mL)	Gradusna grupa	Klinički stadij
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	/	1-4	IIIB
/	N0	M0	/	5	IIIC
/	N1	M0	/	/	IVA
/	N0	M1	/	/	IVB

Tablica 2. Klinički stadiji bolesti (12)

T- primarni tumor, N- limfni čvorovi, M- metastaze

1.3.5. Liječenje

Izbor terapije karcinoma prostate temelji se na normogramima i prediktivnim modelima razvijenima na osnovi kliničkog stadija bolesti. Zahvaljujući njima, mogu se procijeniti određeni rizici, kao što su daljnje širenje bolesti te brzina eventualne progresije bolesti nakon radikalnog liječenja. Osim o navedenog, modalitet liječenja ovisi o uvelike ovisi i o procjeni očekivanog preživljenja i pacijentovom komorbiditetu (9).

Bolesnici s lokaliziranim rakom prostate (stadij T1 i T2) mogu se pažljivo pratiti, aktivno nadzirati, te liječiti radikalnom prostatektomijom ili radikalnom radioterapijom (2). 'Pažljivo praćenje' rezervirano je za bolesnike s dobro diferenciranim i lokaliziranim karcinomima, te niskim vrijednostima PSA u krvi. Ova se metoda u pravilu primjenjuje u bolesnika čije je očekivano trajanje života kraće od 10 godina ili postoji znatan komorbiditet. Ti se bolesnici prate klinički, bez ikakva terapijskog postupka (9). Kod pažljivog praćenja intervenira se samo kod pojave simptoma vezanih uz bolest (2).

Aktivnim nadzorom obično se liječe mlađi bolesnici koji odbijaju aktivno liječenje (15). Međutim, ovim pristupom mogu se pratiti i pacijenti s niskorizičnim karcinomom prostate i dužim očekivanim životnim vijekom (25). Redovito im se određuje PSA u krvi, radi digitorektalni pregled i TRUS biopsije. U slučaju nalaza koji sugerira progresiju bolesti provodi se aktivno liječenje (2).

Radikalna prostatektomija je indicirana u bolesnika čije je očekivano trajanje života dulje od deset godina i smatra se metodom izbora u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate (2). U bolesnika koji nisu prikladni za kirurško liječenje (bez obzira na dob), odbijaju kirurško liječenje ili su pak stariji od 70 godina, terapija izbora je primarna radioterapija (9). Može se provoditi ekstrakorporalno ili putem brahiterapije u sklopu primarne, adjuvantne ili palijativne terapije (25). Neželjene posljedice radioterapije, kao što su inkontinencija urina i impotencija, pojavljuju se znatno rjeđe nego nakon prostatektomije. Ipak, radioterapija djeluje akutno toksično na mokraćni mjehur i završno crijevo, uz određeni rizik od protrahiranog proktitisa i erektilne disfunkcije, koji se mogu pojaviti nakon više godina od provedene terapije. Ukoliko se radi o ranom karcinomu prostate (T1- T2a, Gleasonov zbroj 2-6, PSA < 10 ng/mL), uspješno se primjenjuje brahiterapija radioaktivnim jodom ili paladijem (9). Brahiterapija je pokazala odlične dugoročne rezultate i nisku incidenciju komplikacija na urinarnom i spolnom sustavu (26).

Kod lokalno uznapredovale bolesti (T3, T4, N1) većina se bolenika liječi kombiniranom radioterapijom i hormonskom terapijom. U nekim slučajevima se provodi radikalna prostatektomija u kombinaciji sa neoadjuvantnom hormonskom terapijom ili adjuvantnom radioterapijom. U slučaju 'biokemijskog relapsa bolesti' nakon radikalnog kirurškog zahvata indicira se tzv. *salvage* (spasonosna) radioterapija (9).

Metastatska bolest liječi se hormonskom terapijom, odnosno, medikamentnom kastracijom. Tim oblikom liječenja ne produljuje se preživljenje, ali se usporava rast tumorskih stanica i poboljšava kakvoća života. Kako je većina karcinoma prostate ovisna o testosteronu, ovaj je oblik terapije usmjeren na inhibiranje njegove sinteze ili blokiranje njegova vezanja za stanice prostate. U tu svrhu primjenjuju se LHRH (eng. *luteinizing hormone-releasing hormone*) agonisti, LHRH antagonisti i antiandrogeni. Kastracija može biti i kirurška, ali se rijetko provodi zbog negativnog psihološkog učinka na bolesnika (2). Kod uznapredovalog, hormonski rezistentnog oblika tumora, rabi se citostatička terapija. (9)

1.3.6. Prognoza

Preživljenje bolesnika ovisi o stadiju bolesti u trenutku kad je započeto liječenje. Kao što je već rečeno, klinički stadij se procjenjuje s obzirom na rezultat izmjerenog PSA u krvi, patohistološki nalaz biopsije prostate i procjenu proširenosti bolesti po TNM sustavu (Tablica 3). Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi 60-90% (9).

Prognoza prema TNM sustavu:
T1 - klinički neuočljiv tumor- izgledi su 95% da će bolesnik preživjeti 5 godina.
T2 - tumor ograničen na prostatu- izgledi su 90% da će bolesnik preživjeti 5 godina.
T3 - tumor se proširio kroz čahuru- izgledi su 40% da će bolesnik preživjeti 5 godina.
T4 - tumor se proširio na okolne organe ili se je metastazirao- izgledi su 10 % da će bolesnik preživjeti 5 godina.

Tablica 3. Petogodišnje preživljenje (4)

U odnosu na posljednjih dvadeset godina, danas se bilježi značajno produljenje ukupnog preživljenja pacijenata koji imaju dijagnosticiran rak prostate. To možemo zahvaliti razvoju znanosti, čime je omogućeno ranije otkrivanje bolesti, kao i nove terapijske mogućnosti (27).

1.4. Prostatični specifični antigen (PSA)

Prostatični specifični antigen, PSA (poznat i kao kalikrein III, seminin, semenogelaza, gama- seminoprotein ili P-30) je glikoprotein kojeg stvara prostatična žlijezda, čiji se gen nalazi na 19. kromosomu (9). PSA je biljeg specifičan za organ, a ne za tumor (2). Stvara se da bi razrijedio sjeme u sjemenom koagulu i tako omogućio spermatozoidima da slobodno plivaju, a čini se da sudjeluje i u omekšavanju cervikalne sluzi te pri lakšem prodoru spermatozoida (9).

Do otkrića PSA je došlo nakon godina istraživanja i brojnih studija. Od 1960-ih znanstvenici su pokušavali identificirati tumor specifične antigene koji bi služili kao biomarkeri te koji bi se mogli koristiti u razvoju imunoterapije tumora prostate. PSA je izoliran i opisan 1979. Nedugo nakon njegova otkrića razvijen je osjetljivi ELISA imunoesej koji se koristio za testiranje PSA u krvi. Do 1990-ih PSA je uglavnom korišten za praćenje odgovora na terapiju (28). Određivanje vrijednosti PSA kao metoda probira ranog otkrivanja raka prostate i danas je u fazi kliničkih ispitivanja (9).

Od raznih organizacija (uključujući Svjetsku zdravstvenu organizaciju i Međunarodnu uniju za borbu protiv raka), samo Američko društvo za rak i Američko urološko društvo preporučuju probir raka prostate. Probir se provodi u svih muškaraca starijih od 50. godina, u obliku godišnjeg digitorektalnog pregleda i mjerenja razine PSA u serumu (u

Afroamerikanaca i osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom od 45. godine života) (9). Naime, povišena koncentracija PSA nalazi se u oko samo 75% bolesnika, a mnogi bolesnici koji imaju slabo diferencirane tumore imaju normalan PSA (4). Mogući su lažno pozitivni nalazi- čak 60% bolesnika s povišenim PSA nemaju karcinom, a povišena razina je posljedica upala, infarkta i nekroze normalnog tkiva prostate, zahvata na prostati, hiperplazije prostate ili transkrektralne palpacije (2,4). Rizik od pretjeranog dijagnosticiranja indolentne bolesti i posljedičnoga pretjeranog liječenja te njegova utjecaja na kvalitetu života argumenti su protiv probira. Povoljni rezultati probira raka prostate uključuju veći broj bolesnika s lokaliziranom bolešću i povećanje broja dobro diferenciranih tumora (25). Prije otkrića PSA, laboratorijski testovi su otkrivali tumor tek u poodmaklim stadijima. Danas, tijekom 'PSA ere', u SAD-u je udio pacijenata sa uznapredovalim rakom prostate u vrijeme dijagnoze snižen za čak 80% (28). Velika europska studija je pokazala da probir raka prostate s pomoću PSA rezultira smanjenjem smrtnosti za 20% (9).

Dosadašnja istraživanja pokazuju da izmjerena razina PSA u krvi ima i prognostičku vrijednost za bolesnike (29). Normalna vrijednost PSA u krvi iznosi 0-4 ng/mL (9). Razina PSA niža od 10 ng/mL smatra se niskorizičnom, razina između 10 i 20 ng/mL je umjereno rizična, dok se razina veća od 20 ng/mL smatra visokorizičnom (30). Razina PSA veća od 100 ng/mL, bez dokazanih kliničkih metastaza povezana je sa niskom stopom preživljenja (31).

Osim ukupnog PSA, danas se određuje i slobodni PSA (nije vezan za proteine plazme) te omjer između slobodnog i ukupnog PSA (granica od 15-20%). Što je omjer viši, to je manji rizik za dijagnosticiranje raka. Ovaj je odnos posebno vrijedan u tzv. sivoj zoni, kod vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/mL (2).

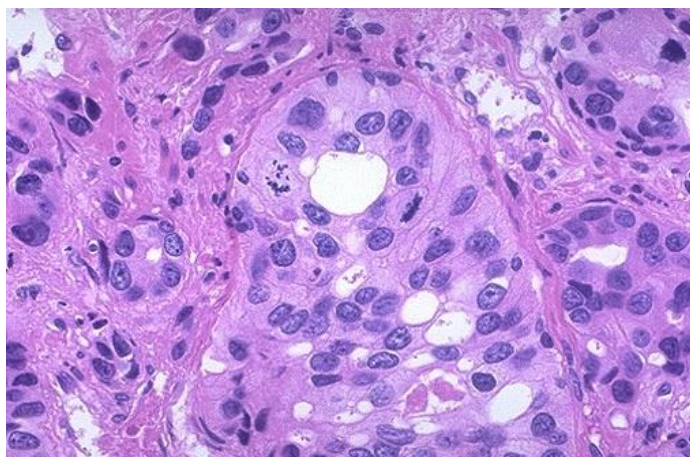
U određenim slučajevima veliku dijagnostičku vrijednost imaju i brzina porasta PSA, vrijeme udvostručenja PSA, koncentracija PSA u određenom volumenu, kao i drugi molekularni oblici PSA (vezani PSA, pro-PSA) (2). Inicijalni PSA je prva izmjerena razina PSA iznad referentne vrijednosti (0-4 ng/mL) kod bolesnika koji imaju karcinom prostate (9).

1.5. Patohistološke karakteristike karcinoma prostate

Karcinom prostate može biti glandularna ili pločasta neoplazma. U glandularne neoplazme se ubrajaju acinarni adenokarcinom, duktalni adenokarcinom i urotelni karcinom

(32). Najčešći patohistološki oblik raka prostate je adenokarcinom (9). Opisuje se kao acinarni ili konvencionalni tip karcinoma prostate (11).

Patohistološki, acinarni adenokarcinom prostate je građen od hiperkromatskih stanica koje tvore nepravilne žlijezde (Slika 3.) (4).



Slika 3. Histološki prikaz karcinoma prostate

Preuzeto s: <http://library.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/PROSTATE/PROST012.html>

Većina karcinoma (75-80%) se razvija iz žlijezda posteriorne/posterolateralne periferne zone prostate, gdje je dostupan digitorektalnom pregledu (11,32). Rjeđe se javlja na anteromedijalnom dijelu prostate (tranzicijskoj zoni), koja je češće sijelo nastanka benigne hiperplazije prostate. Centralna zona prostate je također rijetko sijelo nastanka karcinoma, ali može biti invadirana metastazama drugih tumora (11). Zloćudna transformacija se razvija postupno (4). Najprije se očituje kao preinvazivni karcinom, poznat pod nazivom prostatična intraepitelna neoplazija visokog gradusa (PIN) (4,32).

PIN visokoga gradusa ima veliku vjerojatnost prelaska u invazivni rak prostate (čak 80% slučajeva) (2).

Rak prostate može biti dobro ili slabo diferenciran, pa se s obzirom na to mikroskopski stupnjuje. Najrasprostranjeniji je sustav stupnjevanja po Gleasonu. U tom se sustavu gradira stupanj diferencijacije neoplastičnih žlijezda na ljestvici od 1 do 5. Nakon što se odredi stupanj diferencijacije svih oblika žlijezda prisutnih u uzorku, zbrajaju se histološki gradusi dva najzastupljenija oblika, te se tako dobiva tzv. Gleasonov zbroj (4).

Histološki gradus karcinoma važan je za prognozu bolesti (11). Dosadašnji Gleasonov sustav za stupnjevanje karcinoma prostate osmislili su i razvili Donald Gleason i suradnici su razdoblju između 1966. i 1974. godine. S vremenom je ovaj sustav pokazao određene nedostatke. Na primjer, Gleasonov zbroj 7 je opisivan kao jedinstvena cjelina, unatoč

činjenici da zbroj 4+3 ima značajno lošiju prognozu od zbroja 3+4. Stoga je 2013. godine predložen novi sustav (33). Po njemu se sustav Gleasonovih zbrojeva komprimira u tzv. gradusne skupine (1-5) (34), prikazane u Tablici 4. Novi sistem gradiranja se pokazao kao jednostavniji i relevantniji u odnosu na dosadašnji. U prilog tome ide, primjerice, činjenica je Gleasonov zbroj 6 u ovom sustavu smješten u Gradusnu skupinu 1. Naime, istraživanja pokazuju da tumori Gleasonovog zbroja 6 nisu agresivni, odnosno, srednjerizični, kao što se u prošlosti prognoziralo. Dapače, ispitanici s ovakvim patohistološkim nalazom su pokazali visoku stopu preživljenja (33). *American Joint Committee on Cancer* je, u osmom izdanju svog priručnika, prihvatio ovaj sustav, te se uz Gleasonove zbrojeve (kao u sedmom izdanju), objavljuje i sistem Gradusnih skupina (11,35).

Gradusna skupina 1	Gleasonov zbroj manji ili jednak 6
Gradusna skupina 2	Gleasonov zbroj 3+4=7
Gradusna skupina 3	Gleasonov zbroj 4+3=7
Gradusna skupina 4	Gleasonov zbroj 8
Gradusna skupina 5	Gleasonov zbroj 9 ili 10.

Tablica 4. Gradusne skupine (36,37,38)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je odrediti korelaciju između vrijednosti inicijalnog PSA i histološkog gradusa adenokarcinoma prostate određenog na bioptičkim uzorcima u bolesnika čiji su uzorci analizirani u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split tijekom 2016. godine.

Podciljevi su:

1. raspodjeliti bolesnike u tri rizične skupine prema razini inicijalnog PSA:
 - niskorizična skupina - razina PSA niža od 10 ng/mL,
 - umjerenorizična skupina - razina između 10 i 20 ng/mL,
 - visokorizična skupina - razina veća od 20 ng/mL,
2. odrediti najzastupljeniji histološki gradus izražen kao Gradusna skupina,
3. u svakoj rizičnoj skupini odrediti udio histološkog gradusa adenokarcinoma prostate iz bioptičkog uzorka, izraženog kao Gradusna skupina.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 222 ispitanika s patohistološkom dijagnozom adenokarcinoma prostate čiji su uzorci TRUS i TUR biopsija analizirani u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split u razdoblju od 1.siječnja 2016. do 31.prosinca 2016. godine.

3.2. Organizacija studije

Povijesna presječna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno istraživanje, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

3.2.1. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.2.2. Metode prikupljanja i obrade podataka

Materijali su preuzeti iz arhive patohistoloških nalaza Odjela za patologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split, iz koje su dobiveni podaci o inicijalnom PSA i histološkom gradusu adenokarcinoma prostate.

Prikupljeni podatci su uneseni u programske pakete *Microsoft Office* za obradu teksta i *Microsoft Excel* za izradu tabličnog prikaza.

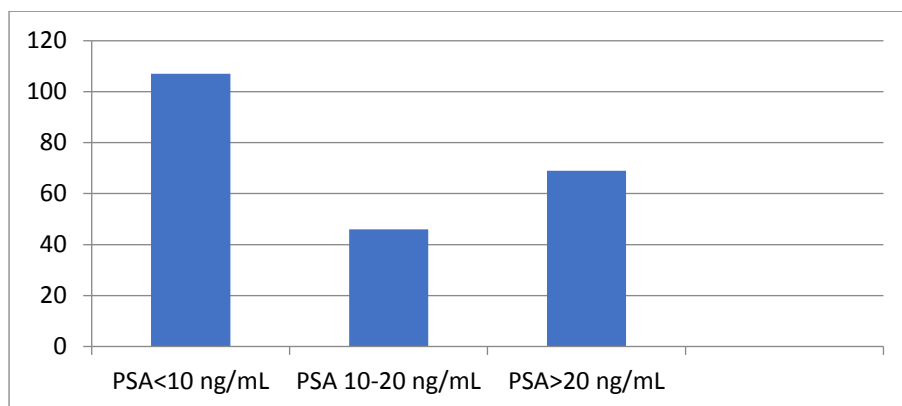
3.2.3. Opis istraživanja

Predložena studija je retrospektivno istraživanje. Izvor podataka su bili patohistološki nalazi i prateća medicinska dokumentacija svih bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom prostate na bioptičkim uzorcima analiziranim tijekom 2016. godine u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Ukupno je pregledano 260 patohistoloških nalaza i prateća medicinska dokumentacija iz kojih je zabilježena razina inicijalnog PSA izražena u ng/mL i histološki gradus adenokarcinoma prostate izražen kao Gleasonov zbroj i zatim kao Gradusna skupina.

Iz istraživanja je isključeno 38 (14,6%) bolesnika za koje u pregledanoj medicinskoj dokumentaciji nije nađena vrijednost inicijalnog PSA.

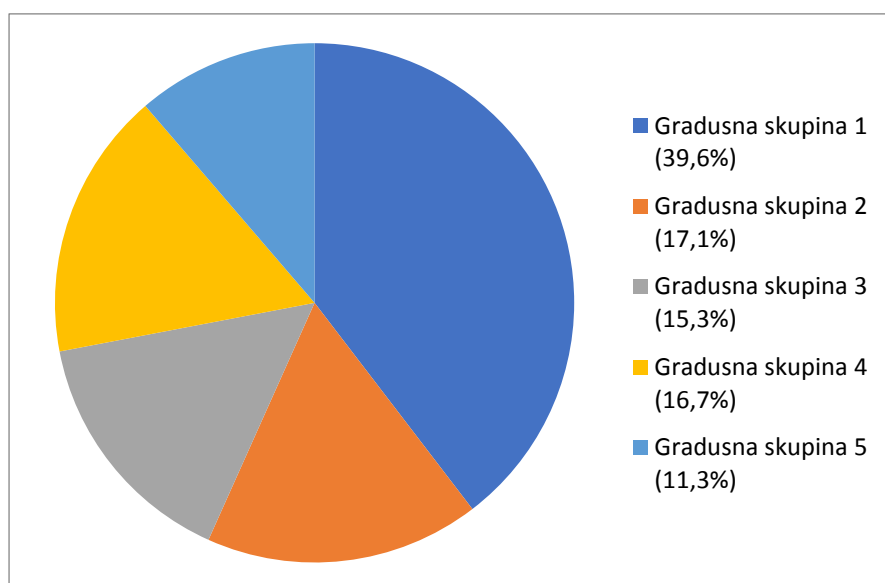
4. REZULTATI

Ispitanici su podijeljeni u tri rizične grupe s obzirom na inicijalnu razinu PSA u krvi (PSA < 10 ng/mL, PSA 10-20 ng/mL i PSA >20 ng/mL). 107 (48,2%) ispitanika je imalo PSA<10 ng/mL, 46 (20,7%) ih je imalo PSA 10-20 ng/mL, a 69 (31,1%) ih je imalo PSA >20 ng/mL. (Slika 4.)



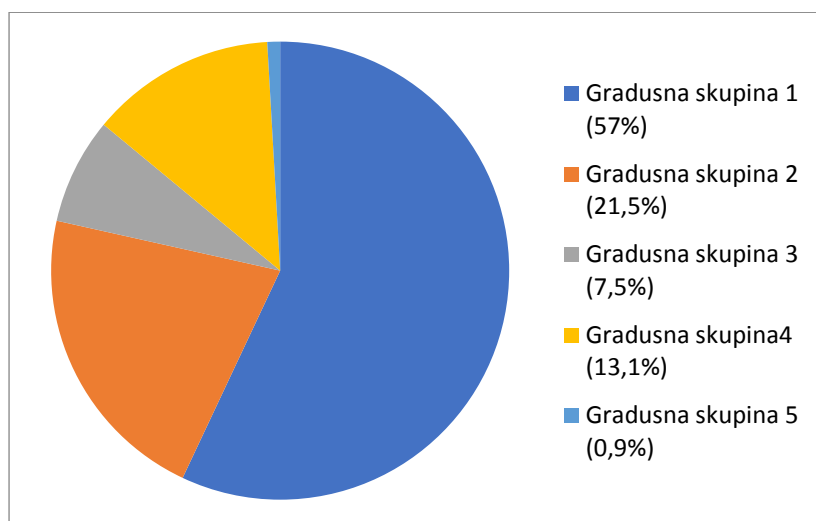
Slika 4. Raspodjela bolesnika s obzirom na razinu inicijalnog PSA u krvi, prikazana brojčano

Histološki gradus adenokarcinoma prostate u 88 (39,6%) ispitanika je bio Gradusna skupina 1, u 38 (17,1%) ispitanika Gradusna skupina 2, u 34 (15,3%) ispitanika Gradusna skupina 3, u 37 (16,7%) ispitanika Gradusna skupina 4 te u 25 (11,3%) ispitanika Gradusna skupina 5 (Slika 5.)



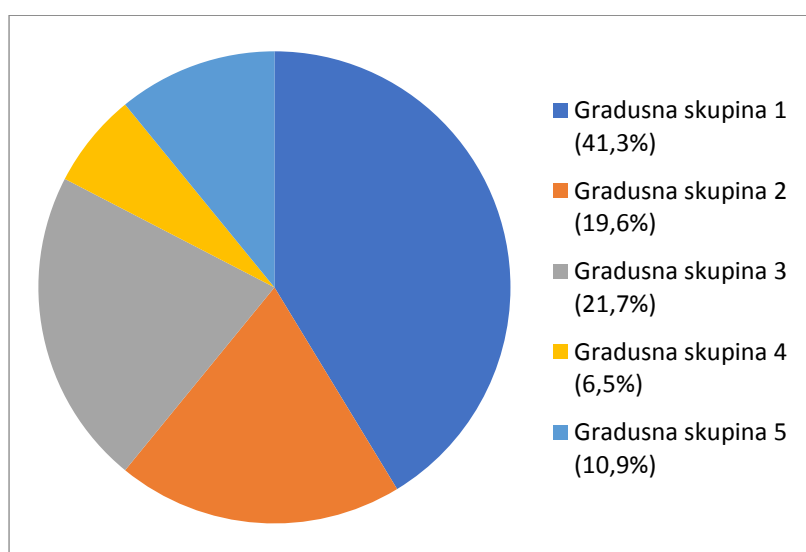
Slika 5. Udio Gradusnih skupina svih ispitanika

48,2% ispitanika su imali inicijalnu vrijednost PSA manju od 10 ng/mL. Od toga, njih 61 (57%) je imalo Gradusnu skupinu 1, 23 (21,5%) Gradusnu skupinu 2, a 8 (7,5%) Gradusnu skupinu 3. 14 (13,1%) ih je imalo Gradusu skupinu 4, a samo 1 (0,9%) ispitanik je imao Gradusnu skupinu 5. (slika 6.)



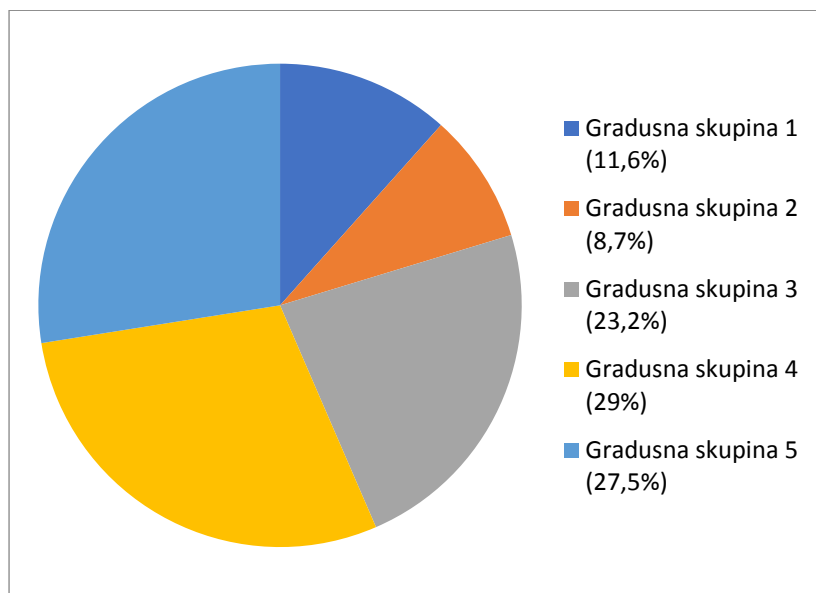
Slika 6. Udio Gradusnih skupina u ispitanika s inicijalnom razinom PSA u krvi manjom od 10 ng/mL

20,7% uključenih ispitanika su imali inicijalnu vrijednost PSA između 10 i 20 ng/mL. Od toga, njih 19 (41,3%) je imalo Gradusnu skupinu 1, 9 (19,6%) Gradusnu skupinu 2, 10 (21,7%) Gradusnu skupinu 3, 3 (6,5%) Gradusnu skupinu 4, a 5 (10,9%) Gradusnu skupinu 5. (Slika 7.)



Slika 7. Udio Gradusnih skupina u ispitanika s inicijalnom razinom PSA u krvi između 10 i 20 ng/mL

31,1% uključenih ispitanika su imali inicijalnu vrijednost PSA >20 ng/ml. Od toga, njih 8 (11,6%) imalo je Gradusnu skupinu 1, 6 (8,7%) Gradusnu skupinu 2, 16 (23,2%) Gradusnu skupinu, 20 (29%) Gradusnu skupinu te 5 njih 19 (27,5%) Gradusnu skupinu. 5 (Slika 8.)



Slika 8. Udio gradusnih skupina u ispitanika s inicijalnom razinom PSA u krvi većom od 20 ng/mL

5. RASPRAVA

Karcinom prostate je u zemljama u razvoju sve češći malignitet i stoga jedan od najvažnijih zdravstvenih problema (39). Za porast incidencije karcinoma prostate uvelike je zaslužno općeprihvaćeno provođenje PSA *screeninga* u muškaraca (40). Rezultati našeg istraživanja također ukazuju na važnost PSA *screeninga*. Svih 222 ispitanika je imalo povišenu inicijalnu razinu PSA, od čega je njih 48,2% imalo inicijalni PSA <10 ng/mL, što znači da je najveći dio karcinoma prostate bio dijagnosticiran u ispitanika koji su po izmjerenoj inicijalnoj razini PSA pripadali niskorizičnoj skupini (30).

Iako postoje istraživanja koja ukazuju da mjerenje razine PSA u krvi nije povezano s češćim pronalaskom karcinoma nižeg histološkog gradusa (40), u ovoj analizi je najveći broj ispitanika (39,6 %) u patohistološkom nalazu imao Gradusnu skupinu 1, a najmanji (11,3%) Gradusnu skupinu 5. N. Pashayan i suradnici su dokazali da su karcinomi prostate otkriveni putem PSA *screeninga*, kod skupine bolesnika s Gradusnom skupinom 1 u bioptičkom uzorku povezani s češćom dijagnozom nižih stadija bolesti (41).

Ako gledamo raspodjelu ispitanika prema inicijalnoj razini PSA, kod ispitanika sa inicijalnom razinom PSA < 10 ng/mL, najzastupljenija je Gradusna skupina 1 (57%). Kod ispitanika s inicijalnom razinom PSA između 10 i 20 ng/mL, Gradusna skupina 1 je također najzastupljenija, ali u manjem postotku (41,3 %), dok je najviše ispitanika s inicijalnom razinom PSA > 20 ng/mL imalo karcinom Gradusne skupine 4 (29 %). S porastom inicijalne razine PSA, broj ispitanika koji u patohistološkom nalazu imaju Gradusnu skupinu 1 pada (57 % - 41,3 % - 11,6 %), dok broj ispitanika s Gradusnom skupinom 5 raste (0,9 % - 10,9 % - 27,5 %), što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja su pokazala da visoke razine inicijalnog PSA značajno koreliraju s visokim Gleasonovim zbrojem, odnosno, visokim Gradusnim skupinama (42). Perorazio P. i suradnici su pokazali da je viša razina inicijalnog PSA povezana s većim rizikom da je karcinom prostate slabo diferenciran (43). Analiza patohistoloških nalaza biopsije, u korelaciji s razinom inicijalnog PSA, pokazala je da zastupljenost niskih Gradusnih skupina pada s povećanjem razine inicijalnog PSA, dok zastupljenost visokih Gradusnih skupina raste. Naime, kod niskorizičnih i umjerenorizičnih ispitanika najveći udio čine Gradusne skupine niže od 3, a kod visokorizičnih Gradusne skupine 4 i 5. Međutim, u nekim istraživanjima se pokazalo da određeni dio slabodiferenciranih karcinoma prostate produciraju niske razine PSA. Ta je skupina karcinoma, Gleasonovog score-a 8-10, odnosno, Gradusne skupine 4 i 5, pokazala izuzetno lošu stopu preživljenja (44).

6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog diplomskog rada su:

1. najveći broj ispitanika (48,2%) po razini izmjerenog inicijalnog PSA pripada niskorizičnoj skupini ($\text{PSA} < 10 \text{ ng/mL}$), dok je skupina umjerenorizičnih ispitanika ($\text{PSA} 10\text{-}20 \text{ ng/mL}$) bila najmanje brojna (20,7%),

2. od ukupnog broja ispitanika, najveći broj (39,6 %) u patohistološkom nalazu ima karcinom Gradusne skupine 1, a najmanji (11,3%) Gradusne skupine 5,

3. kod niskorizične skupine ispitanika ($\text{PSA} < 10 \text{ ng/L}$) je najzastupljenija Gradusna skupina 1 (57%), umjerenorizične skupine ($\text{PSA} 10 \text{ i } 20 \text{ ng/mL}$), također Gradusna skupina 1 (41,3%), a najveći broj visokorizičnih ispitanika ($\text{PSA} > 20 \text{ ng/mL}$) imao je karcinom Gradusne skupine 4 (29 %),

4. u višim rizičnim skupinama definiranim razinom inicijalnog PSA, povećava se udio adenokarcinoma višeg histološkog gradusa.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krmpotić- Nemančić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 383.
2. Šitum M, Gotovac J, Vrsalović Carević N, Dadić V, Librenjak D, Duvnjak M, i sur. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 17.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 443-4.
4. Damjanov I, Krušlin B. Bolesti muškoga spolnoga sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 718-21.
5. Miller GJ. Histopathology of prostate cancer: prediction of malignant behaviour and correlation with ultrasonography. *Urology*. 1989;33(6):18-26.
6. Galić J, Vidas Ž, Savić I, Štajcar D, Rajković Z, Arslani N, i sur. Etiologija raka prostate. *Acta medica Croatica*. 2016;69(5):459-65.
7. Šamija M. Rak prostate – najvarijabilniji zloćudni tumor. *Medix*. 2005;11(60/61):58-60.
8. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. Population Fact Sheets [Internet]. Lyon [citirano 21.lipnja 2017.]. Dostupno na: iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
9. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 180-7.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016. 37 str. Bilten br. 39.
11. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, McKenney JK, Srigley JR, Barocas DA, i sur. Prostate. U: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, ur. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. izd. Chicago: Springer Nature; 2017: str. 715-25.
12. Boyle P, Severi G. Epidemiology of prostate cancer chemoprevention. *Eur Urol*. 1999;35:370–6.
13. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet and estrogens. *Urology*. 2001;57(4A):31-8.
14. Sauvé JF, Lavoué J, Parent MÉ. Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Montréal, Canada. *Environ Health*. 2016;15(1):1-19.
15. Wu VJ, Pang D, Tang WW, Zhang X, Li L, You Z. Obesity, age, ethnicity and clinical features of prostate cancer patients. *Am J Clin Exp Urol*. 2017;5(1):1-9.

16. Schnoeller TJ, Jentzmik F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(29):47110-20.
17. Campara Z, Simic D, Aleksic P, Spasic A, Milicevic S. Metastasis of Prostate Adenocarcinoma to the Testis. *Med Arch*. 2016;70(4):318–20.
18. Roach M 3rd, Weinberg V, McLaughlin PW, Grossfeld G, Sandler HM. Serum prostate-specific antigen and survival after external beam raditherapy for carcinoma of the prostate. *Urology*. 2003;61(4):730-5.
19. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radicalprostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351(2):125-35.
20. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. *J Urol*. 2003;169(4):1320-4.
21. Williams SG, Duchesne GM, Millar JL, Pratt GR. Both pretreatment prostate-specific antigen level and posttreatment biochemical failure and independant predictors of overall survival after radiotherpy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1082-7.
22. Kwan W, Pickles T, Duncan G, Liu M, Agranovich A, Berthelet E, i sur. PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Interantional journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1040-6.
23. Boesen L. Multiaparametric MRI in detection and stageing of prostate cancer. *Dan Med J*. 2017;64(2):1-25.
24. Zaorsky NG, Li T, Devarajan K, Horwitz EM, Buyyounousky MK. Assesment of the American Joint Comitee on Cancer staging (sixth and seventh editions) for clinically localized prostate cancer treated with external beam radiotherapy and comparison with the National Comprehensive Cancer Network risk- stratification method. *Cancer*. 2012;118(22):5535-43.
25. Ružić B, Knežević M. Karcinom prostate. *Medicus*. 2015;25(1):45-50.
26. Peacock M, Martell K, Taggar A, Meyer T, Smith W, Sia M, i sur. Institutional long-term outcomes at the first Canadian center performing intraoperatively planned low-dose-rate brachytherapy alone in low- and intermediate-risk prostate cancer. 2017. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460998> DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.011

27. Berg KD, Thomsen FB, Mikkelsen MK, Ingimarsdóttir IJ, Hansen RB, Kejs AMT, i sur. Improved survival for patients with de novo metastatic prostate cancer in the last 20 years. *Eur J Cancer*. 2017;72:20–7.
28. Catalona W.J. History of the discovery and clinical translation of prostate- specific antigen. *Asian Journal of Urology*. 2014; 1(1): 12-14.
29. Figler .D., Reuther A.M., Dhar N.,Levin H., Magi-Galluzzi C., Zhou M., i sur. Preoperative PSA Is Still Predictive of Cancer Volume and Grade in Late PSA Era. *Urology*. 2007;70(4): 711–6.
30. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, i sur. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localised prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
31. Ang M, Rajcic M, Foreman D, Moretti K, O'Callaghan ME. Men presenting with prostate- specific antigen (PSA) values of over 100 ng/mL. *BJU Int*. 2016;117(4):68-75.
32. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 4. izd. Lyon: IARC; 2016. str. 135-63.
33. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, i sur. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428–35.
34. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, i sur. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American Journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
35. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, i sur. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245-53.
36. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, i sur. International Society of Urological Pathology (ISUP) Concensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):16-25.
37. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, i sur. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *EUR Urol*. 2016;69(3):428-35.

38. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular tumors. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
39. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866–71.
40. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015;16:5137–41.
41. Pashayan N, Pharoah P, Neal DE, Hamdy F, Donovan J, Martin RM, i sur. Stage shift in PSA-detected prostate cancers - effect modification by Gleason score. *J Med Screen.* 2009;16(2):98–101.
42. Horninger W, Rogatsch H, Reissigl A, Volgger H, Klocker H, Hobisch A, i sur. Correlation between preoperative predictors and pathologic features in radical prostatectomy specimens in PSA-based screening. *Prostate.* 1999;40(1):56–61.
43. Pierorazio P, Desai M, McCann T, Benson M, McKiernan J. The relationship between preoperative prostate-specific antigen and biopsy Gleason sum in men undergoing radical retropubic prostatectomy: A novel assessment of traditional predictors of outcome. *BJU Int.* 2009;103(1):38–42.
44. McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, O'Brien D, Cooper P, i sur. Outcomes in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer: Relation to preoperative PSA level. *BJU Int.* 2012;109(12):1764–9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: porast incidencije karcinoma prostate u razvijenim zemljama najvećim dijelom je posljedica uvođenja probira Prostatičnim specifičnim antigenom (PSA). Ova dijagnostička metoda omogućava otkrivanje karcinoma u najranijim kliničkim stadijima, a inicijalnim PSA se smatra prva izmjerena razina PSA iznad referentne vrijednosti (0-4 ng/mL). Cilj ovog istraživanja bio je analizirati povezanost razine inicijalnog PSA u krvi i histološkog gradusa adenokarcinoma prostate u bolesnika čiji su bioptički uzorci analizirani u Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split tijekom 2016.godine.

Ispitanici i metode: u istraživanje je uključeno 222 ispitanika kojim je dijagnosticiran adenokarcinom prostate. Izvor podataka je bila arhiva Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju iz koje je pregledano 260 patohistoloških nalaza i prateća medicinska dokumentacija te je zabilježena vrijednost inicijalnog PSA izražena u ng/mL i histološki gradus adenokarcinoma prostate izražen kao Gleasonov zbroj i zatim kao Gradusna skupina. Iz istraživanja je isključeno 38 (14,6%) bolesnika za koje u pregledanoj medicinskoj dokumentaciji nije nađena vrijednost inicijalnog PSA.

Rezultati: 48,2% ispitanika, odnosno, bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom prostate, pripadalo je niskorizičnoj skupini po izmjenom inicijalnom PSA ($PSA < 10$ ng/mL), 20,7% umjerenorizičnoj skupini ($PSA 10-20$ ng/mL), a 31,1% visokorizičnoj ($PSA > 20$ ng/mL). Najveći broj ispitanika (39,6 %) je u patohistološkom nalazu imao Gradusnu skupinu 1, a najmanji (11,3%) Gradusnu skupinu 5. S obzirom na podjelu na rizične skupine, kod najbrojnije skupine ispitanika, one sa inicijalnom razinom PSA < 10 ng/mL, najzastupljenija je bila Gradusna skupina 1 (57%). Kod ispitanika s inicijalnom razinom PSA između 10 i 20 ng/mL, Gradusna skupina 1 je također najzastupljenija, ali u manjem postotku (41,3 %), dok je najviše ispitanika s inicijalnom razinom PSA > 20 ng/mL imalo karcinom Gradusne skupine 4 (29 %).

Zaključci: najveći broj ispitanika (48,2%) po razini izmjerenog inicijalnog PSA pripada niskorizičnoj skupini ($PSA < 10$ ng/mL), dok je skupina umjerenorizičnih ispitanika ($PSA 10-20$ ng/mL) bila najmanje brojna (20,7%). O ukupnog broja ispitanika, najveći broj (39,6 %) u patohistološkom nalazu ima karcinom Gradusne skupine 1, a najmanji (11,3%) Gradusne skupine 5. Kod niskorizične skupine ispitanika ($PSA < 10$ ng/L) je najzastupljenija Gradusna skupina 1 (57%), umjerenorizične skupine ($PSA 10$ i 20 ng/mL), Gradusna skupina 1 (41,3%), a najveći broj visokorizičnih ispitanika ($PSA > 20$ ng/mL) imao je karcinom Gradusne skupine 4 (29 %). U višim rizičnim skupinama definiranim razinom inicijalnog PSA, povećava se udio adenokarcinoma višeg histološkog gradusa.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Level of initial Prostate- specific antigen and histological grade of prostate carcinoma in patients treated in Split Clinical Hospital during 2016.

Objective: The increase in incidence of prostate cancer in developed countries is largely due to Prostate Specific Antigen (PSA) screening. This diagnostic method enables detection of cancer in the earliest clinical stages Initial PSA is considered to be the first measured PSA level above the reference value (0-4 ng/mL). The aim of this study was to analyze the correlation between the initial PSA level in the blood and the histological grade of prostate adenocarcinoma in patients whose biopsies were analyzed in the Clinical Institute of Pathology, Judicial Medicine and Cytology of the Split Clinical Hospital during 2016.

Patients and Methods: The study included 222 patients diagnosed with prostate adenocarcinoma. Data source was collected from the archive of the Clinical Institute of Pathology, Judicial Medicine and Cytology, from which 260 pathohistological findings and accompanying medical records were examined. The value of initial PSA was expressed in ng/mL and the histological grade of prostate adenocarcinoma was expressed as Gleason score and then as Gradus group. 38 (14.6%) patients were excluded from the study because their initial PSA was not found in the reviewed medical documentation.

Results: Regarding the level of measured initial PSA in blood, 48.2% of patients with diagnosed prostate cancer belonged to a low-risk group (PSA <10 ng/mL). 20.7% belonged to moderate-risk group (PSA 10-20 ng/mL) and 31.1% to high-risk group (PSA > 20 ng/mL). The highest number of patients (39.6%) had Grade group 1 and the lowest (11.3%) Grade group 5 in the pathohistological finding. Considering the division of patients into risk groups by the level of initial PSA, the highest number of low-risk patients had Grade group 1 (57%). Grade Group 1 was also the most common at the moderate-risk group, but at lower percentage (41.3%), while the majority of high-risk patients had Grade group 4 (29%).

Conclusions: The highest number of patients (48.2%) belonged to the low-risk group (PSA <10 ng/mL), while the moderate-risk group (PSA 10-20 ng/mL) was numerically the least (20.7%). Of the total number of patients, the highest number (39.6%) had Grade group 1 in the pathohistological finding, and the lowest (11.3%) Grade group 5. In the low-risk group (PSA <10ng/L), the most common was Gradus group 1 (57%), just as in moderate-risk group, but at lower percentage (41,3%), while the highest number of high-risk patients (PSA > 20 ng/mL) had Gradus Group 4 (29%). In higher risk groups (defined by the level of initial PSA), the proportion of higher histological grade adenocarcinomas is increased.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Katarina Marasović

Datum rođenja: 25. lipnja 1992.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Narodonost: Hrvatica

Kućna adresa: Tepli Bok 1A, 21223 Okrug Gornji

e- mail: katarinamarasovic9@gmail.com

OBRAZOVANJE

- 1999.- 2003. Osnovna škola 'Trstenik', Split
- 2003.- 2007. Osnovna škola 'Stobreč'
- 2007.- 2011. IV. opća gimnazija 'Marko Marulić', Split
- 2011.- 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

VJEŠTINE I AKTIVNOSTI

- Demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju u akademskoj godini 2011./2012.
- Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju na akademskoj godini 2012./2013.
- Poznavanje stranih jezika: aktivno služenje engleskim jezikom, pasivno poznavanje talijanskog jezika.

ČLANSTVA

- 2014.- 2017. godine član CroMSIC- udruge (Croatian Medical Students' International Comitte).

OSTALE AKTIVNOSTI

- Rujan 2014.- sudjelovanje u razmjeni studenata medicine (Coimbra, Portugal).
- Vozačka dozvola B kategorije.